

Reference (4)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-2664

(P2001-2664A)

(43) 公開日 平成13年1月9日 (2001.1.9)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームト <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 D 277/56		C 0 7 D 277/56	4 C 0 3 3
A 6 1 K 31/00	6 2 9	A 6 1 K 31/00	6 2 9 4 C 0 8 6
	6 4 3		6 4 3 D
31/425	6 0 1	31/425	6 0 1

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平11-173918

(22) 出願日 平成11年6月21日 (1999.6.21)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 佐藤 正和

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 石井 孝明

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造

Fターム (参考) 4C033 AD15 AD17 AD20

4C086 AA03 BC82 MA04 NA14 ZA45

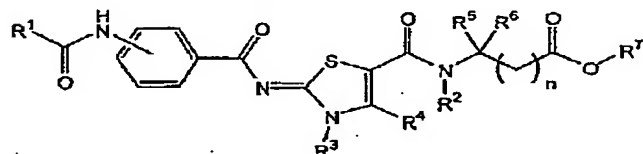
ZB11

(54) 【発明の名称】 アラニン誘導体

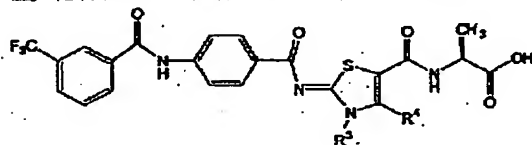
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 優れたVCAM-1とVLA-4の接着阻害作用を有する、新規アラニン誘導体を提供すること。

【解決手段】 下記一般式



で表されるアラニン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。化合物のより具体的例を示すと、下記式になる。

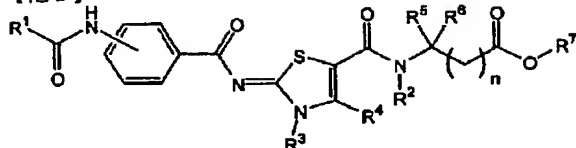


〔式中、R<sup>3</sup> はベンジル、i-ペンチルなど、R<sup>4</sup> はメチル基を示す〕

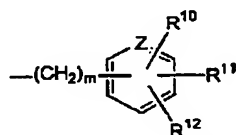
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】

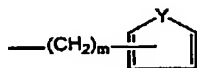
〔式中、nは0又は1を示し、R<sup>1</sup>は式

【化2】

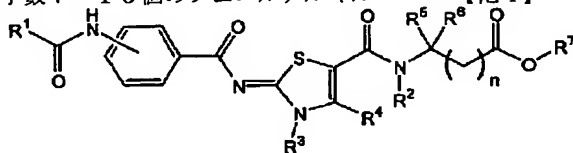


〔式中、mは0又は1を示し、Zは窒素原子又はCHを示し、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は同一もしくは相異なって水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～5個のアルキル基、ニトロ基、アミノ基、炭素原子数1～3個のアルキル基の1個もしくは2個で置換されたアミノ基、水酸基、シアノ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のアルキル基、炭素原子数1～5個のアルコキシ基、フェニル基又はカルボキシル基を示す。〕にて表される基、式

【化3】



〔式中、mは前記と同意義であり、Yは酸素原子、硫黄原子、-NCH<sub>3</sub>又はNHを示す。〕にて表される基、炭素原子数1～14個のアルキル基、炭素原子数3～6個のシクロアルキル基又はアダマンチル基を示し、R<sup>2</sup>は、水素原子又は炭素原子数1～3個のアルキル基を示し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、同一もしくは相異なって炭素原子数1～14個のアルキル基、炭素原子数3～6個のシクロアルキル基、炭素原子数4～7個のシクロアルキルメチル基、炭素原子数5～8個のシクロアルキルエチル基、フェニル基又は炭素原子数7～10個のフェニルアルキル

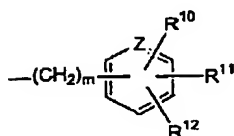


(I)

【0006】〔式中、nは0又は1を示し、R<sup>1</sup>は式

【0007】

【化5】



【0008】〔式中、mは0又は1を示し、Zは窒素原子又はCHを示し、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は同一もしくは

10

20

30

基を示し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は、同一もしくは相異なって水素原子、炭素原子数1～5個のアルキル基、フェニル基、炭素原子数7～10個のフェニルアルキル基を示し、R<sup>7</sup>は水素原子又は炭素原子数1～5個のアルキル基を示す。〕で表されるアラニン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、白血球の接着及び移動の阻害剤並びに細胞接着分子のアンタゴニストとしての新規アラニン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】様々な炎症組織に発現している細胞接着因子であるVCAM-1と、リンパ球、単球、好酸球等の細胞表面に発現しているVLA-4との結合により、これらの細胞の組織内への浸潤が促され、炎症反応の憎悪及び慢性化が引き起こされることが知られている(Cardiovasc. Res., 1996; 32: 733)。このため、VCAM-1とVLA-4の接着を阻害する化合物は、様々な炎症性疾患の治療に有効であると考えられている(J. Clin. Invest., 1993; 92: 538, Clin. Exp. Allergy, 1998; 28: 1518, Lab. Invest., 1991; 64: 313)。VCAM-1とVLA-4の接着を阻害する化合物としてはWO96-22966に開示されているが、作用が十分でない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、優れたVCAM-1とVLA-4の接着阻害作用を有する、新規アラニン誘導体を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは鋭意検討した結果、ある種のアラニン誘導体が前記課題を達成できることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、式

【0005】

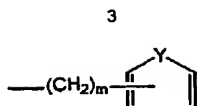
【化4】

相異なって水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～5個のアルキル基、ニトロ基、アミノ基、炭素原子数1～3個のアルキル基の1個もしくは2個で置換されたアミノ基、水酸基、シアノ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のアルキル基、炭素原子数1～5個のアルコキシ基、フェニル基又はカルボキシル基を示す。〕にて表される基、式

【0009】

【化6】

50



【0010】(式中、mは前記と同意義であり、Yは酸素原子、硫黄原子、 $-NCH_3$ 又はNHを示す。)にて表される基、炭素原子数1~14個のアルキル基、炭素原子数3~6個のシクロアルキル基又はアダマンチル基を示し、 $R^2$ は、水素原子又は炭素原子数1~3個のアルキル基を示し、 $R^3$ 、 $R^4$ は、同一もしくは相異なって炭素原子数1~14個のアルキル基、炭素原子数3~6個のシクロアルキル基、炭素原子数4~7個のシクロアルキルメチル基、炭素原子数5~8個のシクロアルキルエチル基、フェニル基又は炭素原子数7~10個のフェニルアルキル基を示し、 $R^5$ 、 $R^6$ は、同一もしくは相異なって水素原子、炭素原子数1~5個のアルキル基、フェニル基、炭素原子数7~10個のフェニルアルキル基を示し、 $R^7$ は水素原子又は炭素原子数1~5個のアルキル基を示す。]で表されるアラニン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

【0011】本発明において、それ自体又はある基の一部として用いられる「アルキル基」とは、直鎖又は分枝鎖状のアルキル基のものであり、炭素原子数1~5個のものとしては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第3ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基などを挙げることができる。また、炭素原子数3~6個のシクロアルキル基とはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基である。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

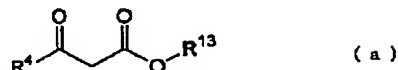
「炭素原子数1~3個のアルキル基の1個もしくは2個で置換されたアミノ基」とは、好ましくはメチル基で置換されたアミノ基であり、さらに好ましくはジメチルアミノ基である。「1~3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1~3個のアルキル基」とは、好ましくはフッ素原子で置換されたアルキル基であり、さらに好ましくはフッ素原子で置換されたメチル基であり、もっとも好ましくはトリフルオロメチル基である。炭素原子数1~5個のアルコキシ基とは、直鎖状又は分枝鎖状のものである、好ましくはメトキシ基、エトキシ基である。炭素原子数7~10個のフェニルアルキル基とは、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基などである。式(I)の化合物の製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩である。それらは、たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩などである。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明化合物は以下に示す方法によって合成することができる。すなわち、本発明化合物は、たとえば、Org. Synth. Coll., 第7巻、第359頁に記載された方法によって得た下記式(a)

【0013】

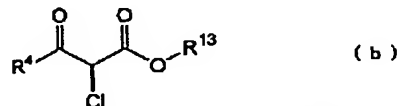
【化7】



【0014】(式中、 $R^4$ は前記と同意義であり、 $R^{13}$ は炭素原子数1~5個のアルキル基を示す。)で表わされる化合物と塩化スルフリルを無溶媒中で0℃から20℃で反応させて得た下記式(b)

【0015】

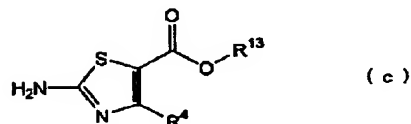
【化8】



【0016】(式中、 $R^4$ 、 $R^{13}$ は前記と同意義である。)で表わされる化合物を溶媒中でチオ尿素と反応させることによって下記式(c)

【0017】

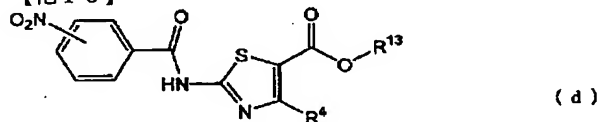
【化9】



【0018】(式中、 $R^4$ 、 $R^{13}$ は前記と同意義である。)で表わされるチアゾール誘導体あるいはその塩を得る。次に、式(c)で表わされる化合物あるいはその塩を塩基の存在下、ニトロベンゾイルクロリドと反応させることによって得た下記式(d)

【0019】

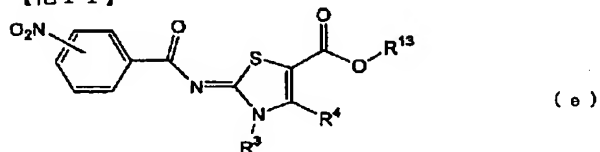
【化10】



【0020】(式中、 $R^4$ 、 $R^{13}$ は前記と同意義である。)で表わされる化合物を特開平8-119953号に記載された方法、すなわち、 $R^3-X$ (式中、Xはハロゲン原子を示し、 $R^3$ は前記と同意義である。)で表わされるハロゲン化物などのアルキル化剤を塩基の存在下反応させることによって下記式(e)、

【0021】

【化11】



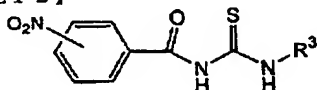
5

【0022】(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^{13}$ は前記と同意義である。)で表わされる化合物を得る。

【0023】式(e)で表わされる化合物は、別法として以下に示す方法によって製造することもできる。すなわち、例えばOrg.Synth.Coll.,第3巻,第735頁に記載された方法によって得た下記式(f)

【0024】

【化12】



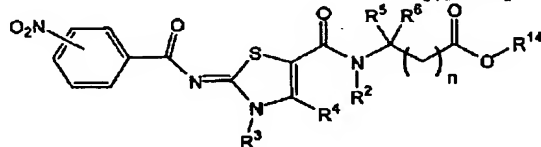
(f)

【0025】(式中、 $R^3$ は前記と同意義である。)で表わされる化合物を式(b)で表わされる化合物と、特開平8-119953に記載された方法で反応させることによって、式(e)で表わされる化合物を得ることができる。

【0026】次に、式(e)で表わされる化合物を通常用いられる方法でエステル加水分解することにより下記式(g)、

【0027】

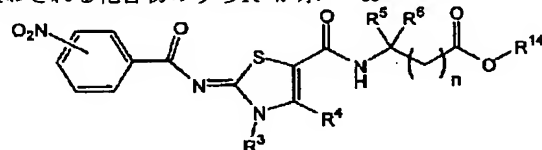
【化13】



(i)

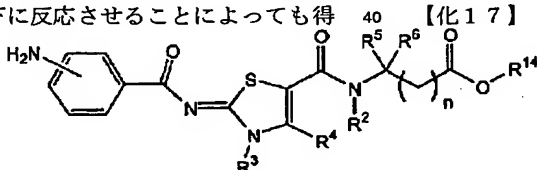
【0032】(式中、 $n$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^{14}$ は前記と同意義である。)で表わされる化合物を得る。

【0033】式(i)表わされる化合物のうち $R^2$ が水



(j)

【0035】(式中、 $n$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^{14}$ は前記と同意義。)で表わされる化合物を、式 $R^{15}-X$ (式中、 $R^{15}$ は水素原子以外の $R^2$ であり、 $X$ はハロゲン原子を示す。)で表わされる化合物等のアルキル化剤を用いて、塩基の存在下に反応させることによっても得

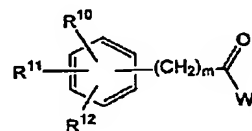


(k)

【0038】(式中、 $n$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^{14}$ は前記と同意義である。)で表わされる化合物を得る。この化合物を下記式(1)

【0039】

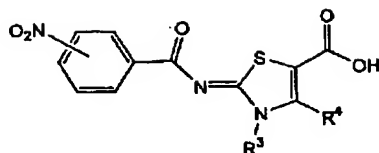
【化18】



(1)

50 【0040】(式中、 $m$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は前記と

6

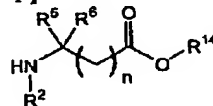


(g)

【0028】(式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は前記と同意義である。)で表わされる化合物もしくはそれらの塩とした後、

【0029】

【化14】



(h)

【0030】(式中、 $n$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は前記と同意義であり、 $R^{14}$ は水素原子以外の $R^7$ を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩を用いて、アミド結合を形成する通常の方法によりアミド化することによって下記式(i)、

【0031】

【化15】

素原子以外の化合物については下記式(j)、

【0034】

【化16】

することもできる。

【0036】次に、式(i)で表わされる化合物を、通常用いられる還元方法によって還元して下記式(k)、

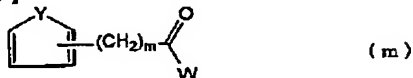
【0037】

【化17】

同意義であり、Wは水酸基又はハロゲン原子を示す。) で表わされる化合物、又は下記式 (m)

【0041】

【化19】



【0042】 (式中、m、W及びYは前記と同意義である。) で表わされる化合物と、アミド結合を形成する一般的方法によりアミド化して、R<sup>7</sup>が炭素原子数1〜5個のアルキル基である本発明化合物に導くことができる。R<sup>7</sup>が水素原子である本発明化合物は、R<sup>7</sup>が炭素原子数1〜5個のアルキル基である本発明化合物から、エステル加水分解によって得ることができる。エステルの加水分解はアルカリ処理、鉱酸、有機酸処理等の一般的な方法を用いることができる。上記の反応で塩基を用いる場合の塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、ジメチルナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、第3ブチルカリウム等のアルカリ金属塩類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等を用いることができ、鉱酸とは例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸等であり、有機酸とは例えば酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等である。反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、第3ブチルアルコール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、酢酸等の反応に不活性な溶媒を用いることができる。

【0043】

【発明の効果】 このようにして得た式 (I) の化合物は、血管内皮細胞上のVCAM-1とVLA-4を発現する細胞との接着阻害作用を有する。従って、本発明化合物は動脈硬化症や、種々の急性、及び慢性炎症性疾患の予防又は治療剤として用いることができる。

【0044】 この目的のためには、式 (I) の化合物を常用の増量剤、pH調節剤、溶解剤などを添加し、常用の製剤技術によって経口薬又は注射剤として調製することができる。この投与量は疾病の種類、患者の年齢、体重、症状により適宜増減することができる。

【0045】

【実施例】 以下、実施例をあげて本発明を更に詳細に説明する。

実施例1

N-[3-イソペンチル-4-メチル-2-[4-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)ベンゾイルイミ

ニンの合成

(1) チオシアン酸アンモニウム (45.6 g) のアセトン (700 ml) 溶液に、4-ニトロベンゾイルクロリド (111.3 g) を加え、室温で30分間撹拌した。不溶物を濾別した後、濾液を減圧下濃縮して4-ニトロベンゾイルイソチオシアネート (122.5 g) を得た。

【0046】 (2) 4-ニトロベンゾイルイソチオシアネート (20.8 g) とトルエン (300 ml) の混合物に、イソアミルアミン (11.6 ml) を加えて10分間加熱還流した。この混合物に2-クロロアセト酢酸エチル (27.6 ml) を加えて、反応で生じる水を除きながら3時間加熱還流した。反応混合物を放冷した後析出した結晶を濾過し、トルエンで洗浄して黄色針状晶の3-イソペンチル-4-メチル-2-(4-ニトロベンゾイルイミノ)-3H-チアゾリン-5-カルボン酸エチル (29.6 g) を得た。

融点 166~167℃。

【0047】 (3) 3-イソペンチル-4-メチル-2-(4-ニトロベンゾイルイミノ)-3H-チアゾリン-5-カルボン酸エチル (24.4 g) を塩化メチレン (400 ml) とメタノール (200 ml) の混合溶媒に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液 (72 ml) を加えて、室温で20時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し得られた粗結晶を水及び塩化メチレンで洗浄して黄色粉末の3-イソペンチル-4-メチル-2-(4-ニトロベンゾイルイミノ)-3H-チアゾリン-5-カルボン酸ナトリウム (23.6 g) を得た。

融点 >270℃ (分解)。

【0048】 (4) 3-イソペンチル-4-メチル-2-(4-ニトロベンゾイルイミノ)-3H-チアゾリン-5-カルボン酸ナトリウム (2.0 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (以下DMFと略す) (50 ml) に溶解し、L-アラニン第3ブチルエステル塩酸塩 (0.9 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (以下HOBt・H<sub>2</sub>Oと略す) (1.5 g)、1-エチル-3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (以下WSC・HClと略す) (1.0 g) を加え、室温で20時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、1規定塩酸、飽和重曹水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して黄色固体のN-[3-イソペンチル-4-メチル-2-(4-ニトロベンゾイルイミノ)-3H-チアゾリン-5-カルボニル]-L-アラニン第3ブチルエステル (2.1 g) を得た。

融点 48~51℃。

【0049】 (5) N-[3-イソペンチル-4-メチル-2-(4-ニトロベンゾイルイミノ)-3H-チアゾリン-5-カルボニル]-L-アラニン第3ブチルエ

ステル (1.9 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、ギ酸アンモニウム (1.4 g) と 10% パラジウム炭素 (0.2 g) を加え室温で 3 時間攪拌した。不溶物を濾別した後、メタノールを留去した。残渣に酢酸エチルを加え水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して無色固体の N-[2-(4-アミノベンゾイルイミノ)-3-イソペンチル-4-メチル-3H-チアゾリン-5-カルボニル]-L-アラニン第 3 ブチルエステル (1.8 g) を得た。

融点 70~78℃。

【0050】(6) N-[2-(4-アミノベンゾイルイミノ)-3-イソペンチル-4-メチル-3H-チアゾリン-5-カルボニル]-L-アラニン第 3 ブチルエステル (0.60 g) を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.21 ml) と 3-(トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (0.27 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 規定塩酸及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルで再結晶し、無色粉末の N

-{3-イソペンチル-4-メチル-2-[4-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)ベンゾイルイミノ]-3H-チアゾリン-5-カルボニル}-L-アラニン第 3 ブチルエステル (0.66 g) を得た。

融点 202.5~203.0℃。

【0051】(7) N-{3-イソペンチル-4-メチル-2-[4-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)ベンゾイルイミノ]-3H-チアゾリン-5-カルボニル}-L-アラニン第 3 ブチルエステル (0.50

10 g) をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶解させ室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にあげ、7% クエン酸溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (表 1 中の化合物 1) を得た。

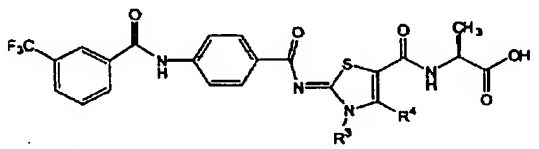
【0052】実施例 2

実施例 1 と同様の操作を行ない、表 1 と表に 2 示す化合物を得た。

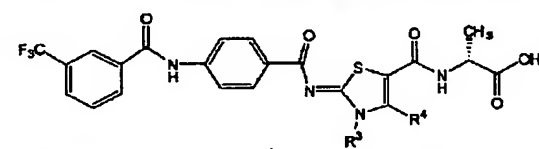
【0053】

20 【表 1】

表 1

				
化合物番号	R3	R4	性状	融点
1	I-Pen	Me	黄色粉末	233.0-233.5 (分解)
2	Benzyl	Me	無色粉末	195.5-197.5
3	c-Hex	Me	無色粉末	下記NMRデータ
4	n-Hex	Me	無色粉末	95.5-98.0
5	c-Hexylmethyl	Me	微色粉末	144.0-148.5
6	I-Pr	Me	黄色粉末	140.0-142.0
7	I-Bu	Me	無色粉末	162.0-163.5
8	Phenethyl	Me	無色粉末	230.5-232.0
9	n-Bu	Me	無色粉末	216.0-220.5 (分解)
10	n-Pen	Me	黄色粉末	132.0-133.5

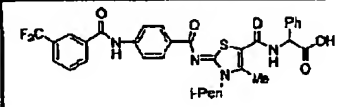
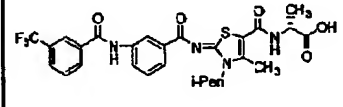
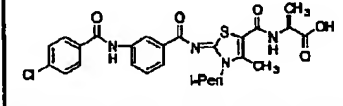
				
化合物番号	R3	R4	性状	融点
11	I-Pen	Me	無色粉末	226.5-227.5
12	c-Hex	Me	無色粉末	167.0-169.0
13	c-Hexylmethyl	Me	無色粉末	166.0-169.0
14	Benzyl	Me	無色粉末	192.5-195.0
15	Phenethyl	Me	無色粉末	225.0-231.0 (分解)
16	i-Pr	Me	黄色粉末	139.5-142.5
17	n-Hex	Me	無色粉末	118.0-119.5
18	n-Bu	Me	黄色粉末	165.0-170.5
19	I-Bu	Me	無色粉末	157.0-160.5
20	n-Pen	Me	無色粉末	108.0-112.5

化合物 3 H-NMR(200MHz,DMSO-d6) 1.3-2.0(13H,m),2.65(3H,s),4.20-4.45(2H,m),7.75-8.60(9H,m),10.72(1H,s),12.59(1H,s).

【0054】

【表2】

表 2

化合物番号	構造	性状	融点
21		黄色粉末	下記NMRデータ
22		黄色粉末	232.0-233.0 (分解)
23		無色粉末	209.0 (分解)

化合物 21 H-NMR(200MHz,DMSO-d6) 1.02(6H,d,J=6.0Hz),1.50-1.95(3H,m),2.61(3H,s),4.38(2H,m),5.50(1H,d,J=6.0Hz),7.30-7.50(5H,m),7.78-8.04(4H,m),8.20-8.35(4H,m),8.82(1H,d,J=6.0Hz),10.7(1H,s),12.75(1H,brs).

【0055】実施例3

ロメチルベンズアミド) ベンゾイルイミノ] - 3H-チ  
 N- {3, 4-ジメチル-2-[4-(3-トリフルオ 50 アゾリン-5-カルボニル) -L-アラニンの合成

(1) 2-クロロアセト酢酸エチル (10 g) をエタノール (100 ml) に溶解し、チオ尿素 (5.1 g) を加え3時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残渣に水及びアンモニア水を加え、析出した沈殿物を濾取した。これを水で洗浄して無色粉末の2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル (10.6 g) を得た。

融点 176.0~177.0℃ (分解)。

【0056】 (2) 2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル (10 g) をピリジン (100 ml) に溶解し、4-ニトロベンゾイルクロリド (9.5 g) を加え室温で1時間攪拌した。減圧下ピリジンを留去した後、1規定塩酸を加え生じた沈殿物を濾取した。これを1規定塩酸及び水で洗浄して、淡黄色粉末の4-メチル-2-(4-ニトロベンズアミド)チアゾール-5-カルボン酸エチル (16.2 g) を得た。

融点 273.0~274.5℃。

【0057】 (3) 60%油性水素化ナトリウム (2.0 g) のDMF (150 ml) 懸濁液に0℃で、4-メチル-2-(4-ニトロベンズアミド)チアゾール-5-カルボン酸エチル (15.5 g) を加え、室温まで徐々に昇温しながら1時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (3.2 ml) 加え、2時間攪拌した。ヨウ化メチル (1.6 ml) 加え、さらに30分間攪拌した。反応混合物を氷片を含む1規定塩酸にあげ、生じた沈殿物を

濾取した。これを水、ヘキサン及びトルエンで洗浄して、黄色粉末の3, 4-ジメチル-2-(4-ニトロベンゾイルイミノ)-3H-チアゾリン-5-カルボン酸エチル (14.7 g) を得た。

融点 223.0~225.0℃。

【0058】 (4) 3, 4-ジメチル-2-(4-ニトロベンゾイルイミノ)-3H-チアゾリン-5-カルボン酸エチル (5.0 g) をTHF (40 ml) とメタノール (40 ml) の混合溶媒に溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液 (29 ml) を加え1時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した後、1規定塩酸を加えた。生じた沈殿物を濾取し、1規定塩酸及び水で洗浄して、淡黄色粉末の3, 4-ジメチル-2-(4-ニトロベンゾイルイミノ)-3H-チアゾリン-5-カルボン酸 (4.4 g) を得た。

融点 283.0~283.5℃ (分解)。

【0059】 (5) 上記(4)で得た化合物を用いて、実施例1(4)~(7)と同様な操作を行い、標題化合物(表3中の化合物27)を得た。

【0060】 実施例4

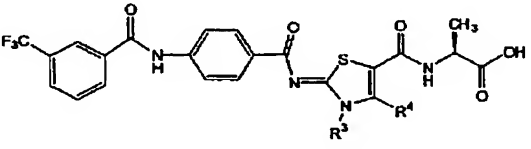
実施例3と同様の操作を行ない、表3と表4に示す化合物を得た。

【0061】

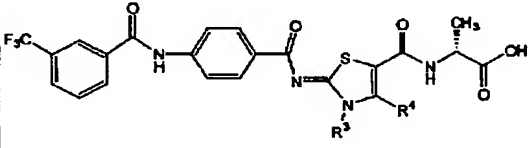
【表3】



表 3

				
化合物番号	R3	R4	性状	融点
24	Me	Ph	淡黄色粉末	190.0-200.0 (分解)
25	Me	n-Bu	淡黄色粉末	147.0-150.0
26	Me	i-Pr	淡黄色粉末	240.0-243.0 (分解)
27	Me	Me	無色粉末	263.5-267.5 (分解)
28	i-Hex	Me	褐色粉末	115.5-117.5
29	Me	i-Pen	黄色粉末	下記NMRデータ
30	Me	i-Bu	黄色粉末	161.5-165.5

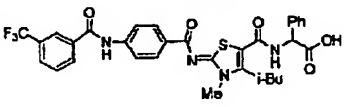
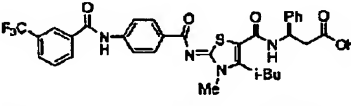
  

				
化合物番号	R3	R4	性状	融点
31	Me	Ph	淡褐色粉末	163.0-166.0
32	Me	n-Bu	淡褐色粉末	166.0-167.5
33	Me	i-Pr	淡褐色粉末	240.0-242.5 (分解)
34	Me	i-Bu	淡褐色粉末	182.0-183.0
35	Me	i-Pen	淡褐色粉末	229.0-230.0 (分解)
36	Me	Me	淡褐色粉末	271.0-271.5 (分解)
37	i-Hex	Me	褐色粉末	122.5-123.5

化合物 29 H-NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 0.95(6H,d,J=6.0Hz), 1.20-1.75(6H,m), 3.10(2H,m), 3.88(3H,s), 4.39(1H,m), 7.75-8.52(9H,m), 10.72(1H,s).

【0062】

30 【表 4】  
表 4

化合物番号	構造	性状	融点
38		黄色粉末	下記NMRデータ
39		黄色粉末	140.0-141.0

化合物 38 H-NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 0.89-0.99(6H,m), 1.90(1H,m), 3.00(2H,m), 3.85(3H,s), 5.52(1H,d,J=8.0Hz), 7.30-7.50(5H,m), 7.78-8.04(4H,m), 8.20-8.35(4H,m), 8.96(1H,d,J=8.0Hz), 10.72(1H,s), 12.76(1H,brs).

## 【0063】実施例 5

N-〔3-イソペンチル-4-メチル-2-〔4-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)ベンゾイルイミノ〕-3H-チアゾリン-5-カルボニル〕-N-メチルグリシンの合成

(1) 実施例 1 の (3) で得た化合物 (2.2 g) を D MF (50 ml) に溶解し、N-メチルグリシンエチル

エステル塩酸塩 (0.93 g) と BOP 試薬 (2.6 g) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、1 規定塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色固体の N-〔3-イソペンチル-4-メチル-2-(4-ニトロベンゾイルイミ

ノ) - 3H-チアゾリン-5-カルボニル] - N-メチルグリシンエチルエステル (1.2 g) を得た。

融点 162.0~163.5℃。

【0064】(2) 上記(1) で得た化合物を用いて、実施例1の(5)と(6)と同様の操作を行ない、黄色粉末のN- {3-イソペンチル-4-メチル-2- [4- (3-トリフルオロメチルベンズアミド) ベンゾイルイミノ] - 3H-チアゾリン-5-カルボニル} - N-メチルグリシンエチルエステル (0.65 g) を得た。

融点 196.5~198.0℃。

【0065】(3) 上記(2) で得た化合物を用いて、実施例3の(4)と同様の操作を行ない、標題化合物(表5中の化合物40)を得た。

#### 【0066】実施例6

N- {3-イソペンチル-4-メチル-2- [4- (3-トリフルオロメチルベンズアミド) ベンゾイルイミノ] - 3H-チアゾリン-5-カルボニル} - 2-メチルアラニンの合成

(1) 実施例1の(3) で得た化合物 (2.0 g) に塩化チオニル (10 ml) を加え、室温で24時間攪拌した。減圧下過剰な塩化チオニルを留去した後、塩化メチレン (50 ml) に溶解し、2-メチルアラニンメチルエステル塩酸塩 (1.5 g) とトリエチルアミン (1.4 ml) の塩化メチレン溶液 (50 ml) に滴下した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を1規定塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し黄色粉末のN- [3-イソペンチル-4-メチル-2- (4-ニトロベンゾイルイミノ) - 3H-チアゾリン-5-カルボニル] - 2-メチルアラニン第3ブチルエステル (1.8 g) を得た。

ル] - 2-メチルアラニンメチルエステル (1.8 g) を得た。

融点 187.0~188.5℃。

【0067】(2) 上記(1) で得た化合物を用いて、実施例5の(2)と(3)と同様の操作を行ない、標題化合物(表5中の化合物41)を得た。

#### 【0068】実施例7

N- {3-イソペンチル-4-メチル-2- [4- (3-トリフルオロメチルベンズアミド) ベンゾイルイミノ] - 3H-チアゾリン-5-カルボニル} - N-メチル-L-アラニンの合成

(1) 実施例1の(4) で得た化合物 (2.0 g) をDMF (20 ml) に溶解し、60%油性水素化ナトリウム (0.17 g) のDMF (10 ml) 懸濁液に滴下した。室温で10分間攪拌した後、ヨウ化メチル (0.3 ml) を加えた。室温で18時間攪拌した後、反応混合物を1規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色固体のN- [3-イソペンチル-4-メチル-2- (4-ニトロベンゾイルイミノ) - 3H-チアゾリン-5-カルボニル] - N-メチル-L-アラニン第3ブチルエステル (1.8 g) を得た。

【0069】(2) 上記(1) で得た化合物を用いて、実施例1の(5)~(7)と同様の操作を行ない、標題化合物(表5中の化合物42)を得た。

【0070】

【表5】

表5

化合物番号	n	R2	R3	R4	R5	R6	性状	融点	
40	0	Me	i-Pen	Me	H	H	黄色粉末	217.0-218.0 (分解)	
41	0	H	i-Pen	Me	Me	Me	無色粉末	252.5-253.5	
42	0	Me	i-Pen	Me	Me	H	無色粉末	242.0-243.0 (分解)	

【0071】以下、試験例を挙げて式(I)の化合物のVCAM-1とVLA-4との結合阻害作用を説明する。

#### 試験例

(1) ヒトリコンビナント可溶性VCAM-1蛋白(フナコシ)を、牛血清アルブミン溶液(50 mM重曹水中の10 μg/ml)に、1 μg/mlになるように溶解させた。この溶液を平底96ウエルプレート(Linbro TiterTech)に、1ウエルあたり100 μlずつ分注し、4℃で一昼夜インキュベートした。各々のウエル内の溶液を除去した後、1%BSA/PBSバッファーに置換し、37℃で1時間インキュベートしてブロッキングを

行った後、TBS溶液(2.4 mMのTris-HCl、137 mMのNaCl、2.7 mMのKCl、0.1%のBSA、2 mMのglucose)で1回洗浄した。

【0072】(2) 文献(J. Exp. Med., 1992; 176: 99.)に記載された方法に従って蛍光標識したRamos細胞(ATCC)を、2 mMのMnCl<sub>2</sub>を含むTBS溶液に懸濁させた。

【0073】(3) 被験薬のジメチルスルホキシド溶液をTBS溶液を用いて規定の濃度に希釈して得た溶液を、(1)で調製したプレートに1ウエルあたり50 μl加えた。続いてこれに(2)で調製した懸濁液を1ウエルあたり50 μl(細胞数2×10<sup>5</sup>)加え、5% C

O<sub>2</sub>インキュベーター中37℃で45分間インキュベートした後、TBS溶液で5回洗浄した。

【0074】(4) プレートに接着した細胞を1%NP-40で可溶化し、蛍光プレートリーダー（ミリポア）で蛍光強度を測定することによって、プレート上に残存するRamos細胞数を測定し、被験薬による細胞接着の阻害率を算出した。被験薬の種類の濃度での阻害率から、50%接着阻害する濃度（IC<sub>50</sub> 値）を算出した。

α4インテグリンモノクローナル抗体HP1/2をVCAM-1/VLA-4結合阻害の陽性対照として用いた。

【0075】(5) 本発明化合物のIC<sub>50</sub> 値を算出した結果、化合物1が8.3 μM、化合物4が3.11 μM、化合物11が5.6 μM、化合物17が5.8 μM、化合物28が6.21 μM、化合物7.8 μM、及び化合物37が1.9 μMであった。